

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 D 239-95

①⑨ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 24 41 959 A1

⑪

Offenlegungsschrift 24 41 959

⑫

Aktenzeichen:

P 24 41 959.8

⑬

Anmeldetag:

2. 9. 74

⑭

Offenlegungstag:

13. 3. 75

⑳

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

6. 9. 73 Schweiz 12816-73

17. 7. 74 Schweiz 9839-74

⑤④

Bezeichnung:

Neue Chinazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑦①

Anmelder:

CIBA-GEIGY AG, Basel (Schweiz)

⑦④

Vertreter:

Dinne, E., Dipl.-Chem. Dr.rer. nat., Patentanw., 2800 Bremen

⑦②

Erfinder:

Egli, Christian, Dr., Magden; Eichenberger, Kurt, Dr., Therwil (Schweiz)

USSN 10/619,769

PC25209A

DT 24 41 959 A1

ORIGINAL INSPECTED

2441959

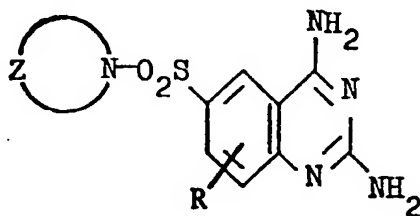
Case 4-8963/1+2

Deutschland

DR. ERLEND DINNÉ
PATENTANWALT
28 BREMEN
UHLANDSTRASSE 25

Neue Chinazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung

Gegenstand der Erfindung sind neue 2,4-Diamino-
6-sulfamoyl-chinazoline der allgemeinen Formel



(I),

509811/1148

2441959

worin Z einen gegebenenfalls substituierten, gegebenenfalls durch bis zu zwei Heteroatome unterbrochenen Alkylen- oder einfach ungesättigten Alkenylenrest mit 4-7 Kettengliedern oder gegebenenfalls durch bis zu zwei Stickstoffatome unterbrochenen zweifach ungesättigten Alkenylenrest mit 4-6 Kettengliedern bedeutet und R Alkyl, Trifluormethyl oder vor allem Alkoxy, Halogen oder Wasserstoff bedeutet, in freier Form oder in Form ihrer Säureadditionssalze, Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen, diese enthaltende pharmazeutische Präparate und Verwendung derselben.

Als Substituenten von gegebenenfalls wie angegeben unterbrochenen Alkylen- oder Alkenylenresten kommen beispielsweise Alkyl- oder Aralkylreste, insbesondere niedere Alkylreste oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierte Phenyl-, niederal kyl-, vor allem Benzyl- oder β -Phenyläthylreste, sowie an Kohlenstoffatomen Hydroxy, Halogen und/oder Niederalkoxy, an zwei, insbesondere durch mindestens ein Kettenglied getrennten, gesättigten Kohlenstoffatomen Methano- oder vor allem Aethano, an zwei benachbarten ungesättigten Kohlenstoffatomen ein gegebenenfalls wie vorstehend für Phenylniederalkylreste angege-

2441959

ben substituierter 1,4-Buta-1,3-dienylenrest an gesättigten Stickstoffatomen Hydroxyniederalkyl-, vor allem Hydroxyäthyl-gruppen und an Schwefelatomen ein oder zwei Oxogruppen in Betracht.

Vor- und nachstehend sind unter niederen organischen Resten vorzugsweise solche Reste zu verstehen, die nicht mehr als 7 Kohlenstoffatome enthalten.

Niederalkyl enthält z.B. 1 bis 7, insbesondere 1 bis 4, C-Atome und kann geradkettig oder verzweigt, sowie in beliebiger Stellung gebunden sein. Beispielhaft seien genannt: geradkettiges oder verzweigtes, in beliebiger Stellung gebundenes Heptyl, Hexyl und Pentyl, insbesondere n-, sek.-, iso- und tert.-Butyl, Isopropyl, Propyl, Äthyl und vor allem Methyl.

Niederalkoxy enthält z.B. 1 bis 7, insbesondere 1 bis 4, C-Atome und kann geradkettig oder verzweigt sowie in beliebiger Stellung gebunden sein. Beispielhaft seien genannt: geradkettiges oder verzweigtes, in beliebiger Stellung gebundenes Heptyloxy, Hexyloxy und Pentyloxy insbesondere, n-, sek.-, iso- und tert.-Butoxy, Isopropoxy, Propoxy, Äthoxy und vor allem Methoxy.

Halogen ist beispielsweise Halogen bis Atomnummer 35, wie Brom, Fluor oder insbesondere Chlor.

Gegebenenfalls substituierte, gegebenenfalls durch bis zu zwei Heteroatome unterbrochene Alkylenreste mit 4-7 Kettengliedern sind beispielsweise gegebenenfalls durch Niederalkyl, wie Methyl, durch gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, und/oder Halogen, wie Chlor, substituierte Phenylniederalkyl-, wie Benzyl-reste, an mindestens einem Kohlenstoffatom durch Hydroxy, Halogen, wie Chlor, und/oder Niederalkoxy, wie Methoxy, an zwei durch mindestens ein, insbesondere zwei, Kettenglied(er) getrennten Kohlenstoffatomen durch Methano oder vor allem Aethano, an mindestens einem Stickstoffatom durch Hydroxyniederalkyl, vor allem Hydroxyäthyl, substituierte und/oder S-mono- oder S, S-dioxydierte, gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochene Niederalkylenreste mit 4-7, insbesondere 4-6, Kettengliedern, vorzugsweise solche der Formel $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, worin X ein S-mono- oder S, S-dioxydiertes Schwefelatom, Propylen oder eine Gruppe $-\text{NR}-$, $>\text{CHR}$, $>\text{N}-\text{CH}_2\text{Ar}$ oder $>\text{CH}-\text{CH}_2\text{Ar}$ bedeutet, worin Ar gegebenenfalls, insbesondere in p-Stellung, chloriertes oder methyliertes Phenyl und R Niederalkyl mit 1-4 C-Atomen ist, oder X vor allem die

2441959

Methyliminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine direkte Bindung, Aethylen, Aethyliden, β -Phenyläthyliden, oder Methylen bedeutet. Als Beispiele für gegebenenfalls substituierte, gegebenenfalls durch bis zu zwei Heteroatome unterbrochene Alkylenreste seien genannt: 1,4-Butylen, 1,5-Pentylen oder 1,6-Hexylen, 2,6-Hexylen, 3-Methyl-1,5-pentylen, 3-Benzyl-1,5-pentylen, 2,5-Aethano-1,6-hexylen, 3-Hydroxy-1,5-pentylen, 3-Oxa-1,5-Pentylen, gegebenenfalls S-mono- oder S,S-dioxydiertes 3-Thia-1,5-pentylen und gegebenenfalls N-methyliertes oder N-benzyliertes 3-Aza-1,5-pentylen.

Gegebenenfalls substituierte, gegebenenfalls durch bis zu zwei Heteroatome unterbrochene, einfach ungesättigte Alkenylenreste mit 4-7 Kettengliedern sind beispielsweise gegebenenfalls durch Niederalkyl, wie Methyl, durch gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, und/oder Halogen, wie Chlor, substituierte Phenylniederalkyl-, wie Benzyl-reste, an mindestens einem Kohlenstoffatom durch Hydroxy, Halogen, wie Chlor, und/oder Niederalkoxy, wie Methoxy, an zwei durch mindestens ein, insbesondere zwei Kettenglieder getrennten, gesättigten Kohlenstoffatomen durch

Methano oder vor allem Aethano, an zwei benachbarten, ungesättigten Kohlenstoffatomen durch einen gegebenenfalls wie vorstehend für Phenyl-niederalkyl angegeben substituierten 1,5-Buta-1,3-dienylenrest, an mindestens einem gesättigten Stickstoffatom durch Hydroxyniederalkyl, vor allem Hydroxyäthyl, substituierte und/oder S-mono- oder S,S-dioxydierte gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochene einfach ungesättigte Niederalkenylenreste mit 4-7, insbesondere 4-6, Kettengliedern. Als Beispiele für derartige Reste seien gegebenenfalls durch Methyl substituiertes, vor allem aber unsubstituiertes 1,5-Pent-2-enylen, 1,4-But-2-enylen sowie gegebenenfalls im Phenylteil wie angegeben substituiertes, vor allem aber unsubstituiertes 2,3-Benzo-1,5-pent-2-enylen und 4-Aza-2,3-benzo-1,5-pent-2-enylen genannt.

Gegebenenfalls substituierte, gegebenenfalls durch bis zu zwei Stickstoffatome unterbrochene, zweifach ungesättigte Alkenylenreste mit 4-6 Kettenglieder sind beispielsweise gegebenenfalls durch Niederalkyl, wie Methyl, durch gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, und/oder Halogen, wie Chlor, substituierte Phenylniederalkyl-, wie Benzyl-reste, an mindestens einem Kohlenstoff-

2441959
atom durch Hydroxy, Halogen, wie Chlor, und/oder Niederalkoxy, wie Methoxy, an zwei benachbarten, ungesättigten Kohlenstoffatomen durch einen gegebenenfalls wie für Phenylniederalkyl angegeben substituierten 1,4-Buta-1,3-dienylenrest substituierte zweifach ungesättigte Niederalkenylenreste mit 4-6, insbesondere mit 4, Kettengliedern. Als Beispiele für derartige Reste seien gegebenenfalls methylierte 1,4-Buta-1,3-dienylen-, 1,4-(1- oder 2-Aza)-buta-1,3-dienylen- oder 1,4-(1,4-Diaza)-buta-1,3-dienylenreste, wie 1,4-Buta-1,3-dienylen, 1,4-(1-Aza)-buta-1,3-dienylen und 1,4 (1-Aza-2-methyl)-penta-1,3-dienylen genannt.

Die neuen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, vor allem eine antibakterielle und antiparasitäre Wirkung. So weisen sie insbesondere eine Wirkung gegen Plasmodien, z.B. Plasmodium berghei, auf, wie sich im Tierversuch, z.B. bei peroraler oder subcutaner Gabe von 4 x 1,0 bis 30 mg/kg (verabreicht an 4 aufeinanderfolgenden Tagen) an Albino-Mäusen, zeigt. Die neuen Verbindungen können daher sowohl für sich allein als auch in Kombination mit ähnlich wirkenden Chemotherapeutika, z.B. Sulfanilamidderivaten, als Arzneimittel zur Therapie und Prophylaxe der Malaria und zwar der sowohl -durch normale als auch -durch Chloroquin-resistente Stämme der Erreger verursachte Formen Verwendung finden. Daneben besitzen sie eine diuretische sowie blutdrucksenkende Wirkung, wie sich im Tierversuch, z.B. an Ratten, zeigt, und können dementsprechend verwendet werden. Die neuen Verbindungen sind aber auch wertvolle Zwischenprodukte

2441959

für die Herstellung anderer nützlicher Stoffe, insbesondere von pharmakologisch wirksamen Verbindungen.

Vor allem betrifft die Erfindung diejenigen neuen 2,4-Diamino-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen Niederalkylen- oder einfach ungesättigten Niederalkenylene mit 4-7, insbesondere 4-6, Kettengliedern oder einen gegebenenfalls durch bis zu zwei Stickstoffatome unterbrochenen zweifach ungesättigten Niederalkenylene mit 4-6, insbesondere mit 4, Ketten- gliedern bedeutet, wobei die Reste Z auch durch Niederalkyl, durch gegebenenfalls im Phenylteil, insbesondere in p-Stellung, durch Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, und/oder Halogen, wie Chlor, substituiertes Phenyl- niederalkyl, wie Benzyl, an C-Atomen durch Hydroxy, Halogen, wie Chlor, und/oder Niederalkoxy, wie Methoxy, an zwei ver- schiedenen, insbesondere durch mindestens ein, z.B. zwei, Kettenglieder getrennten, gesättigten Kohlenstoffatomen durch Methano oder vor allem Aethano, an

509811/1148

zwei benachbarten ungesättigten Kohlenstoffatomen durch einen gegebenenfalls wie vorstehend für Phenylniederalkylreste angegeben substituierten 1,4-Buta-1,3-dienylenrest, an gesättigten Stickstoffatomen durch Hydroxyniederalkyl, vor allem Hydroxyläthyl, substituiert und/oder S-mono- oder S,S-dioxydiert sein können, und R Niederalkyl, wie Methyl, Trifluormethyl oder vor allem Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor, oder Wasserstoff bedeutet, in freier Form oder in Form eines Säureadditionssalzes.

Insbesondere betrifft die Erfindung diejenigen neuen 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen, gegebenenfalls durch Hydroxy, Methyl und/oder gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy und/oder Chlor substituiertes Benzyl substituierten und/oder an dem Schwefelatom gegebenenfalls S-mono- oder S,S-dioxydierten Niederalkylen oder gegebenenfalls benzokondensierten, einfach ungesättigten Niederalkenylenrest mit 4-6 Kettengliedern oder einen zweifach ungesättigten, gegebenenfalls durch Methyl substituierten, gegebenenfalls benzokondensierten Niederalkenylenrest oder 1- oder 2-Aza- oder 1,4-Diaza-niederalkenylenrest mit 4 Kettengliedern, vorzugsweise aber einen Rest der Formel $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ darstellt, worin X ein gegebenenfalls S-

2441959

mono- oder S,S-dioxydiertes Schwefelatom, die Methylen-, Propylen- oder Aethylengruppe, eine direkte Bindung oder eine Gruppe der Formel $-NR'$ -, $>CHR$, $>N-CH_2Ar$ oder $>CH-CH_2Ar$ bedeutet; worin Ar gegebenenfalls, insbesondere in p-Stellung, chloriertes oder methyliertes Phenyl und R' Niederalkyl mit bis 4 C-Atomen, wie Methyl oder Isobutyl ist, und R insbesondere 8-ständig ist und Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor, oder vor allem Wasserstoff ist, in freier Form oder in Form eines Säureadditionssalzes.

In erster Linie betrifft die Erfindung diejenigen neuen 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methyl oder Benzyl substituierten, gegebenenfalls durch einen Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen Niederalkylen- oder gegebenenfalls benzokondensierten Niederalkenylene mit 4 bis 6 Kettengliedern oder einen gegebenenfalls durch Methyl substituierten zweifach ungesättigten Niederalkenylene- oder 1-Azaniederalkenylene mit 4 Kettengliedern, vorzugsweise aber einen Rest der Formel $-CH_2CH_2X'-CH_2CH_2-$ darstellt und X' die Methyliminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine direkte Bindung oder die Aethylen-, β -Phenyläthyliden-, Aethyliden- oder Methylengruppe bedeutet,

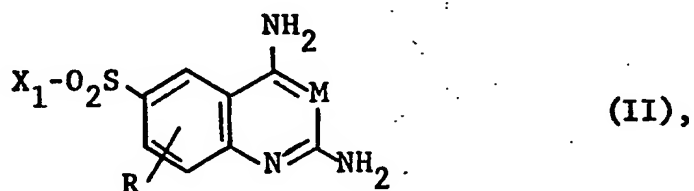
509811/1148

und R insbesondere 8-ständig ist und Wasserstoff,
Methoxy oder Chlor bedeutet, in freier
Form oder in Form eines Säureadditionssalzes.

Namentlich betrifft die Erfindung die in den Bei-
spielen genannten neuen 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline
der Formel I.

Die neuen 2,4-Diamino-5-sulfamoyl-chinazoline
können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Beispielsweise geht man so vor, dass man ein
2,4-Diamino-6-sulfonyl-chinazolin der allgemeinen Formel II



worin X_1 einen gegen eine sekundäre Aminogruppe austausch-
baren Rest bedeutet, oder ein Säurereadditionssalze, zum Bei-
spiel das Sulfat, davon mit einem Amin der allgemeinen
Formel III



umsetzt, wobei R und Z die angegebenen Bedeutungen haben.

2441959

Gegen eine sekundäre Aminogruppe austauschbare Reste X_1 sind dabei insbesondere veresterte, vor allem mit einer starken anorganischen Säure, wie einer Halogenwasserstoffsäure, z.B. mit Fluor-, Brom- oder speziell Chlorwasserstoffsäure, veresterte Hydroxylgruppen.

Die Umsetzung erfolgt in üblicher, insbesondere aus der Literatur für analoge Reaktionen bekannter, Weise erforderlichenfalls in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, vorzugsweise eines Ueberschusses des Alkylenamins der Formel III oder einer organischen tertiären Base, wie einer aromatischen Stickstoffbase, z.B. von Pyridin, einem Picolin, Lutidin oder Collidin oder von Chinolin, oder eines aliphatischen tertiären Amins, wie eines Triniederalkylamins, z.B. von Triäthyl- oder Trimethylamin, oder einer anorganischen Base, wie einer Alkalimetall- oder Erdalkalimetallcarbonats, z.B. von Kalium-, Natrium- oder Calciumcarbonat, und erforderlichenfalls in Gegenwart eines unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittels, wie von Wasser, eines niederen Alkanols, z.B. von Methanol oder

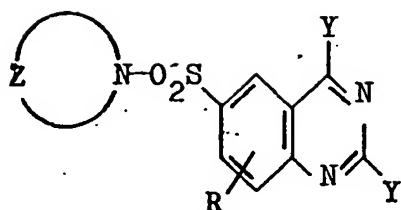
509811/1148

Aethanol, eines vorzugsweise niederen aliphatischen, Ketons, z.B. von Aceton oder Methyläthylketon, oder eines, vorzugsweise niederen aliphatischen oder vor allem cycloaliphatischen Aethers, z.B. von Dioxan, oder von Mischungen, insbesondere wasserhaltigen, dieser Lösungsmittel, aber auch von, vorzugsweise aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffen, z.B. von Benzol, Toluol oder eines Xylols, eines, vorzugsweise aliphatischen Halogenkohlenwasserstoffes, z.B. von Chloroform, Methylenchlorid oder auch Chlorbenzol, oder eines Nitrokohlenwasserstoffes, z.B. von Nitrobenzol, bei normaler oder erforderlichenfalls mässig erhöhter Temperatur, z.B. bei Rückflusstemperatur der Reaktionsmischung.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass man 2,4-Diamino-chinazolin-6-sulfonylchlorid, oder ein Säureadditionssalz, vorzugsweise das Sulfat, davon in Gegenwart von Wasser oder einem Niederalkanol, z.B. von Aethanol, als Verdünnungsmittel mit mindestens der doppelten molaren Menge eines Amins der Formel III einige Zeit, z.B. zwischen 10 Minuten und 12 Stunden, vorzugsweise 30 bis 120 Minuten, auf 40 - 120°, z.B. zum Rückfluss erhitzt und die Reaktionsmischung in üblicher Weise aufarbeitet.

Man kann aber auch so vorgehen, dass man ein cyclisches Chinazolin-6-sulfonamid der allgemeinen Formel IV

2441959



(IV) ,

worin mindestens einer der Reste Y einen gegen die Aminogruppe austauschbaren Rest Y_1 und der andere gegebenenfalls die Aminogruppe bedeutet und Z und R die angegebenen Bedeutungen haben, mit Ammoniak oder einem seiner Salze, wie einem Säureadditionssalz, z.B. mit Ammoniumcarbonat oder carbaminat, oder einem Ammoniak-Donator, z.B. mit Hexamethylentetramin umgesetzt.

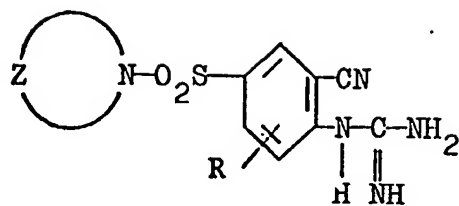
Gegen die Aminogruppe austauschbare Reste sind dabei beispielsweise Ammoniumgruppen, wie Triniederalkylammoniumgruppen, z.B. die Trimethylammoniumgruppe, gegebenenfalls, insbesondere mit einem niederen Alkanol oder Aralkanol, z.B. mit Methanol oder Benzylalkohol, verätherte Mercaptogruppen, veresterte, insbesondere mit einer starken anorganischen Säure, wie einer Halogenwasserstoffsäure, z.B. mit Brom- oder Chlorwasserstoffsäure, veresterte Hydroxylgruppen, oder Sulfonylgruppen, wie von organischen Sulfonsäuren, z.B. von Benzol-, p-Brombenzol-, p-Toluol-, Aethen-, Aethan- oder vor allem Methansulfonsäure, abgeleitete Sulfonylgruppen.

Geht man dabei von einem Chinazolin-6-sulfonamid der Formel IV aus, worin Z die angegebene Bedeutung hat und beide Reste Y für Gruppen Y_1 stehen, bildet sich intermediär ein Chinazolin-6-sulfonamid der Formel IV, worin einer der Reste Y, vorzugsweise derjenige in 4-Stellung, bereits durch die Aminogruppe ersetzt ist und welches dann erfindungsgemäss weiterreagiert.

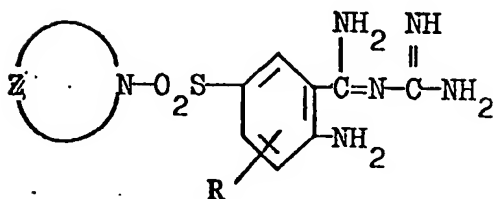
Die Umsetzung erfolgt in üblicher, insbesondere aus der Literatur für analoge Reaktionen bekannter, Weise erforderlichenfalls in Gegenwart eines unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittels, wie eines niederen Alkohols, z.B. von Methanol oder Aethanol, eines vorzugsweise niederen aliphatischen, Ketons, z.B. von Aceton oder Methyläthylketon, oder eines, vorzugsweise niederen aliphatischen oder vor allem cycloaliphatischen Aethers, z.B. von Dioxan, oder von Mischungen, dieser Lösungsmittel, aber auch von, vorzugsweise aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffen, z.B. von Benzol, Toluol oder eines Xylols, bei normaler oder, insbesondere beim Austausch einer 4-ständigen Gruppe, z.B. eines Chloratoms, Y_1 erforderlichenfalls erhöhter Temperatur.

Man kann aber auch so vorgehen, dass man eine Verbindung der Formel V bzw. Va

2441959



(V)



(Va)

oder ein Tautomeres und/oder Säureadditionssalz davon cyclisiert, worin Z und R die angegebenen Bedeutungen haben.

Die Cyclisierung kann in üblicher, insbesondere in aus der Chinazolin-Chemie bekannter, Weise erfolgen, ausgehend von Verbindungen der Formel V durch Addition der terminalen Amino- an die Nitrilgruppe und ausgehend von Verbindungen der Formel Va durch Addition der Anilino- an die Carbimino- gruppe der Formel >C=NH mit nachfolgender Ammoniakabspaltung.

Die Umsetzung kann in üblicher Weise durchgeführt werden, beispielsweise indem man die Verbindung der Formel V bzw. Va trocken zur Schmelze oder gewünschtenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels, wie eines unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittels, wie eines hochsiedenden

aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffes, z.B. von Toluol oder einem Xylol, oder einer tertiären, vorzugsweise aromatischen oder aromatisch substituierten Stickstoffbase, z.B. von Chinolin, Dimethylanilin oder vor allem Pyridin, oder eines hochsiedenden Alkohols oder Aethers, z.B.

Diäthylenglykolmono- oder -dimethyläther, und/oder eines Kondensationsmittels, vorzugsweise einer starken Säure oder Base, z.B. einer Mineralsäure, wie Schwefelsäure, Phosphorsäure oder vor allem einer Halogenwasserstoffsäure, letzterenfalls vorzugsweise in alkanolischer Lösung z.B. von äthanolischer Salzsäure, oder eines Alkalimetallhydroxides oder alkoholates z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid oder, vorzugsweise niederen, -alkanolates, vorzugsweise auf 50-250°, vor allem auf 100-180° und vorteilhaft auf 140-150° erhitzt.

In erhaltenen 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazolinen kann man im Rahmen der Definition der Endstoffe Substituenten einführen, umwandeln und abspalten.

So kann man beispielsweise erhaltene Verbindungen, in denen Z einen S-unsubstituierten, durch ein Schwefelatom unterbrochenen Alkylrest bedeutet, zu den entsprechenden Sulfoxiden (S-Monoxiden) oder Sulfonen (S,S-Dioxiden) oxidieren.

2441959

Die Oxydation zu den Sulfoxyden oder Sulfonen kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, z.B. durch Umsetzung mit einem S-Oxydationsmittel, wie Wasserstoffperoxyd, Persäuren, insbesondere Peressigsäure, Perbenzoesäuren oder Phthalmonopersäuren, die auch substituiert sein können, z.B. durch Halogenatome, 1-Chlorbenzotriazol, Chromsäure, Kaliumpermanganat, Hypohalogenite oder Salpetersäure, nitrose Gase u.dgl. oder elektrolytisch. Bei diesen Umsetzungen erhält man bei tieferen Temperaturen, insbesondere bei guter Kühlung, oder bei Verwendung von nur einem Moläquivalent des Oxydationsmittels die Sulfoxyde, während bei Erwärmen und/oder Verwendung von mindestens 2 Moläquivalenten des Oxydationsmittels die Sulfone erhalten werden. Die Oxidation zu Sulfoxiden kann insbesondere auch durch Umsetzung mit 2,4,4,6-Tetrabromcyclohexadienon in einem ätherhaltigen Lösungsmittel, z.B. in Dioxan/Wasser oder Tetrahydrofuran, vorzugsweise in Gegenwart von Natriumacetat, bewirkt werden.

Erhaltene S-Oxyde lassen sich zu den S-Dioxyden oxydieren. Diese Oxydation kann in an sich bekannter Weise erfolgen, z.B. wie bei der oben beschriebenen, zu den Dioxyden führenden Oxydation.

Ferner kann man erhaltene 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline in 7- oder insbesondere 8-Stellung kernsubstituieren. So kann man erhaltene Verbindungen in üblicher Weise halogenieren, z.B. durch Umsetzung mit Brom oder Chlor, vorteilhaft in Gegenwart eines Halogenierungskatalysators, wie Eisen-III-bromid oder -chlorid, oder mit N-Chlorsuccinimid. Andererseits kann man in erhaltenen Verbindungen, worin R Halogen ist, dieses in üblicher Weise, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Palladium oder Raney-Nickel oder mittels Triäthylzinnhydrid entfernen. Des weiteren kann in erhaltenen Verbindungen in üblicher Weise, z.B. mittels Trifluormethyljodid und Kupfer, Trifluormethyl R eingeführt werden. In ähnlicher Weise kann man in erhaltene Verbindungen Alkyl R einführen, z.B. mittels eines Alkylhalogenides in Gegenwart von Aluminiumchlorid.

Weiterhin kann man in erhaltene 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazolinen den Rest Z modifizieren. So kann man erhaltene Verbindungen, die ein am Stickstoff gebundenes Wasserstoffatom aufweisen oder an einem Kettenkohlenstoffatom hydroxyliert sind, in üblicher Weise, z.B. mittels eines

Alkylierungsmittels, z.B. eines Alkyljodides, N- bzw. O-alkylieren. Ferner kann man in Resten Z Hydroxylgruppen durch Umsetzung mit Halogenierungsmitteln, z.B. Thionylchlorid oder Phosphortribromid, in Halogenatome überführen. In erhaltenen Verbindungen, die an einem Kohlenstoffatom Z ein Halogenatom oder eine Hydroxylgruppe und an einem benachbarten Kohlenstoffatom mindestens ein Wasserstoffatom aufweisen, kann man weiterhin durch übliche Abspaltung von Wasser oder Halogenwasserstoff eine Doppelbindung einführen. Ferner kann man Alkylenreste Z in üblicher Weise, z.B. durch Umsetzung mit Wasserstoff, z.B. in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Palladium, Platin oder Raney-Nickel, zu Alkylenresten Z reduzieren.

Erhaltene S-Oxyde können zu den entsprechenden S-unsubstituierten Verbindungen der Formel I reduziert werden z.B. mit einem Reduktionsmittel, wie einem Dileichtmetallhydrid, z.B. mit Natriumborhydrid, oder einem Leichtmetallhydrid wie Diboran oder einem Borhydrid-Aetherat, z.B. von BH_3 -Tetrahydrofuran, oder vor allem Dichlorboran, oder z.B. mit Acetylchlorid, Sulfiten oder Jodwasserstoffsäure, oder insbesondere mit Triphenylphosphin.

Bei den vorstehenden Reduktionen ist gegebenenfalls darauf zu achten, dass weitere reduzierbare Gruppen nicht angegriffen werden. So ist insbesondere bei der Reduktion darauf zu achten, dass die 6-Sulfamoylgruppe nicht angegriffen wird.

Die genannten Reaktionen werden in üblicher Weise in An- oder Abwesenheit von Verdünnungs-, Kondensations- und/oder katalytischen Mitteln, bei erniedrigter, gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur, gegebenenfalls im geschlossenen Gefäss durchgeführt. Falls zweckmässig, wird in grosser Verdünnung gearbeitet (Verdünnungsprinzip).

Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die Endstoffe in freier Form oder in der ebenfalls in der Erfindung inbegriffenen Form ihrer Säureadditi-

ORIGINAL INSPECTED

2441959

. dd .

onssalze. So können beispielsweise basische, neutrale oder gemischte Salze, gegebenenfalls auch Hemi-, Mono-, Sesqui- oder Polyhydrate davon erhalten werden. Die Säureadditionssalze der neuen Verbindungen können in an sich bekannter Weise in die freie Verbindung übergeführt werden, z.B. mit basischen Mitteln, wie Alkalien oder Ionenaustauschern. Andererseits können die erhaltenen freien Basen mit organischen oder anorganischen Säuren Salze bilden. Zur Herstellung von Säureadditionssalzen werden insbesondere solche Säuren verwendet, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind. Als solche Säuren seien beispielsweise genannt: Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäuren, Phosphorsäuren, Salpetersäure, Perchlorsäure, aliphatische, alicyclische, aromatische oder heterocyclische Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol, Milch-, Aepfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Malein-, Hydroxymalein- oder Brenztraubensäure; Phenylessig-, Benzoe-, p-Aminobenzoe-, Anthranil-, p-Hydroxybenzoe-, Salicyl- oder p-Aminosalicylsäure, Embonsäure, Methansulfon-, Aethansulfon-, Hydroxyäthansulfon-, Aethylensulfonsäure; Halogenbenzolsulfon-, Toluolsulfon-, Naphthalinsulfonsäure oder Sulfanilsäure; Methionin, Tryptophan, Lysin oder Arginin.

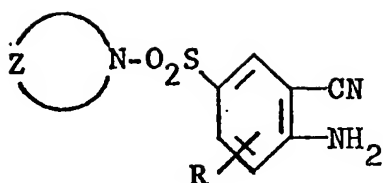
ORIGINAL INSPECTED

509811/1148

Diese oder andere Salze der neuen Verbindungen, wie z.B. die Pikrate, können auch zur Reinigung der erhaltenen freien Basen dienen, indem man die freien Basen in Salze überführt, diese abtrennt und aus den Salzen wiederum die Basen freimacht. Infolge der engen Beziehungen zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind im Vorausgegangenen und nachfolgend unter den freien Verbindungen sinn- und zweckmässig, gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze zu verstehen.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen eines Verfahrens, bei denen man ein Verfahren auf irgendeiner Stufe abbricht oder bei denen man von einer auf irgendeiner Stufe als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt, oder einen Ausgangsstoff unter den Reaktionsbedingungen bildet oder gegebenenfalls in Form eines Salzes und/oder Racemates oder optischen Antipoden verwendet.

So kann man beispielsweise anstatt eine Verbindung der Formel V bzw. Va zu cyclisieren auch von einem entsprechenden o-Aminobenzonitril der Formel Vb



(Vb)

oder einem Salz davon ausgehen, worin Z und R die angegebenen Bedeutungen haben, und dieses mit Guanidin oder einem seiner Säureadditionssalze, z.B. seinem Carbonat, oder einem geeigneten Formamidin, wie einem Halogenformamidin, oder einem seiner Säureadditionssalze, z.B. mit Chlorformamidin-Hydrochlorid, umsetzen. Dabei bildet sich intermediär eine Verbindung der Formel V bzw. Va, welche dann erfindungsgemäss cyclisiert.

Je nach der Zahl der asymmetrischen C-Atome und der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen können die neuen Verbindungen als Racematgemische, als Racemate oder als optische Antipoden vorliegen.

Racematgemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Racemate aufgetrennt werden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Reine Racemate lassen sich nach bekannten Methoden, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen, oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Sal-

ze bildenden optisch aktiven Säure und Trennung der auf diese Weise erhaltenen Salze, z.B. auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereomeren, aus denen die Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können, zerlegen. Besonders gebräuchliche optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Di-o-Toluyllweinsäure, Aepfelsäure, Mandelsäure, Campersulfonsäure oder Chinasäure. Vorteilhaft isoliert man den wirksameren der beiden Antipoden.

Erfindungsgemäss kann man aber auch die Endprodukte in Form der reinen Racemate bzw. optischen Antipoden erhalten, indem man ein oder mehrere asymmetrische C-Atome enthaltende Ausgangsstoffe in Form der reinen Racemate bzw. optischen Antipoden einsetzt.

Zweckmässig verwendet man für die Durchführung der erfindungsgemässen Reaktionen solche Ausgangsstoffe, die zu den eingangs besonders hervorgehobenen Endstoffen führen.

Die Ausgangsstoffe sind bekannt oder können, falls sie neu sind, nach an sich bekannten Methoden erhalten werden. Neue Ausgangsstoffe bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung.

Neue Ausgangsstoffe der Formel II können beispiels-

weise erhalten werden, indem man in 2,4-Diamino-chinazolin-6-sulfonsäure die Hydroxylgruppe in üblicher, z.B. in der für die Herstellung des Sulfochlorides bekannten, Weise gegen die gewünschte Gruppe X austauscht.

Neue Ausgangsstoffe der Formel IV, worin einer der Reste Y die Aminogruppe bedeutet, können beispielsweise erhalten werden, indem man entweder ein entsprechendes 6-Sulfamoyl-2,4-Y₁-chinazolin in der üblichen Weise, z.B. in der für die Umsetzung von Verbindungen der Formel IV beschriebenen, Weise mit Ammoniak umgesetzt oder indem man ein geeignetes funktionelles Derivat, z.B. das Chlorid, einer 2,4-Y-Chinazolin-6-sulfonsäure in üblicher, z.B. in der für die Umsetzung von Verbindungen der Formeln II und III beschriebenen, Weise mit einem Amin der Formel III umgesetzt.

Ausgangsstoffe der Formel V bzw. Va können beispielsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel Vb mit Guanidin oder einem Salz davon, z.B. seinem Carbonat bzw. einem geeigneten Formamidin, wie einem Halogenformamidin, oder einem Salz davon, z.B. Chloroformamidin-Hydrochlorid, in üblicher, z.B. in der für die Umsetzung von Verbindungen der Formel Vb angegebenen, Weise umgesetzt.

Die erfindungsgemässen 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline und ihre Salze können z.B. zur Herstellung

von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche eine wirksame Menge der Aktivsubstanz zusammen oder im Gemisch mit anorganischen oder organischen, festen oder flüssigen, pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur enteralen, parenteralen oder topischen Verabreichung eignen. Vorzugsweise verwendet man Tabletten oder Gelatinekapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Laktose, Dextrose, Sukrose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin, und Schmiermitteln, z.B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol, aufweisen; Tabletten enthalten ebenfalls Bindemittel, z.B. Magnesiumaluminiumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z.B. Stärken, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, Enzyme der Bindemittel und/oder Brausemischungen, oder Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmackstoffe und Süßmittel. Injizierbare Präparate sind vorzugsweise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensionen, Suppositorien oder Salben in erster Linie Fettemulsionen oder -suspensionen. Die pharmakologischen Präparate können sterili-

siert sein und/oder Hilfsstoffe, z.B. Konservier-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wertvolle Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier- oder Dragierverfahren, hergestellt und enthalten von etwa 0,1% bis etwa 75%, insbesondere von etwa 1% bis etwa 50% des Aktivstoffes.

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

25,8 g (0,07 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonyl-chinazolin-sulfat werden in einem Gemisch von 200 ml Wasser und 50 ml Aethanol suspendiert. Diese Suspension wird bei Raumtemperatur mit 19 g (0,22 Mol) Piperidin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend auf dem Wasserbad 30 Minuten auf 80°C geheizt. Das Reaktionsgemisch wird heiss filtriert und das Filtrat eingeeengt. Aus dem Rückstand kristallisiert nach dem Abkühlen das 2,4-Diamino-6-piperidino-sulfonyl-chinazolin-monohydrat vom F. 265-270°C (Zers.)

Nach Umkristallisieren aus Aethanol-Wasser schmilzt das Produkt bei 275-276°C (Zers.)

Beispiel 2

12,9 g (0,035 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonyl-chinazolin-sulfat werden in einem Gemisch von 100 ml Wasser und 50 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 15,6 g (0,22 Mol) Pyrrolidin versetzt

und anschliessend 15 Minuten auf dem Wasserbad auf 80°C erhitzt. Das heisse Reaktionsgemisch wird filtriert und eingeeengt. Nach dem Abkühlen fällt das 2,4-Diamino-6-pyrrolidinosulfonyl-chinazolin vom F. 308-311°C (Zers.) aus.

Umkristallisieren aus Dimethylformamid-Wasser erhöht den Schmelzpunkt auf 311-312°C (Zers.).

Beispiel 3

6,45 g (0,018 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonyl-chinazolin-sulfat werden in einem Gemisch von 50 ml Wasser und 20 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 8,6 g (0,1 Mol) Morpholin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten auf dem Wasserbad auf 80°C geheizt. Dabei entsteht zuerst eine klare Lösung und anschliessend fällt das 2,4-Diamino-6-morpholinosulfonyl-chinazolin-monohydrat kristallin aus.

Es schmilzt nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid-Wasser bei 222-223°C (Zers.)

Beispiel 4

12,9 g (0,035 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonyl-chinazolin-sulfat werden in einem Gemisch von 100 ml Wasser und 50 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 21,6 g (0,22 Mol) Hexamethylenimin versetzt und anschliessend 15 Minuten auf dem Wasserbad auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird heiss filtriert und das Filtrat eingeeengt. Beim Abkühlen fällt das 2,4-Diamino-6-hexahydroazepinosulfonyl-chinazolin vom F. 260-265°C (Zers.) aus.

Umkristallisieren aus Dimethylformamid-Wasser erhöht den Schmelzpunkt auf 273-274°C (Zers.)

Beispiel 5

12,9g (0,035 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonyl-chinazolin-sulfat werden in einem Gemisch von 100 ml Wasser und 50 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 22 g (0,22 Mol) N-Methylpiperazin versetzt und anschliessend 30 Minuten auf dem Wasserbad auf 80°C er-

wärmt. Das Reaktionsgemisch wird heiss filtriert und das Filtrat eingengt. Aus dem Rückstand kristallisiert nach Stehen über Nacht das 2,4-Diamino-6-(4-methylpiperazino-sulfonyl)-chinazolin vom F. 280-283°C (Zers.) aus.

Umkristallisieren aus Methanol-Wasser ergibt ein Produkt vom F. 289-290°C (Zers.).

Beispiel 6

6 g (0,02 Mol) 4-Amino-2-chlor-6-piperidinosulfonylchinazolin werden in 150 ml äthanolischem Ammoniak suspendiert und im Bombenrohr 5 Stunden auf 160°C geheizt.

Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch eingengt und das ausgefallene 2,4-Diamino-6-Piperidino-sulfonylchinazolin von Smp 273-275° (aus Aethanol/Wasser; Zers.) abgenutscht.

Das als Ausgangsmaterial beschriebene 4-Amino-2-chlor-6-piperidinosulfonylchinazolin wird wie folgt hergestellt:

13 g (0,05 Mol) 6-Chlorsulfonyl-2,4-dihydroxychinazolin werden in 50 ml Aethanol und 50 ml Wasser suspendiert. Die Suspension wird mit 19 g (0,22 Mol) Piperidin versetzt und dann 30 Minuten auf 80°C geheizt. Nach dem Abkühlen wird mit 2N Salzsäure angesäuert und das ausgefallene 2,4-Dihydroxy-6-piperidinosulfonylchinazolin abgenutscht.

8 g 2,4-Dihydroxy-6-piperidinosulfonylchinazolin werden in 50 ml Phosphoroxychlorid und 10 g Phosphorpentachlorid suspendiert. Die Suspension wird 3 h Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend im Vakuum zur Trockne eingedampft, mit Eis versetzt und 1 Stunde stehen gelassen. Die wässrige Suspension wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Der Rückstand wird unter Eiskühlung mit 100 ml äthanolischem Ammoniak versetzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Hälfte eingeeengt und mit 100 ml Wasser versetzt. Das ausgefallene 4-Amino-2-chlor-6-piperidinosulfonylchinazolin wird abgenutscht. Es kann ohne weitere Reinigung für die vorstehend beschriebene Umsetzung verwendet werden.

Beispiel 7

In gleicher Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man durch Umsetzung von 12,9 g (0,035 Mol) 2,4-Diamino-6-chlor-sulfonylchinazolinsulfat und 35 g (0,2 Mol) 4-Benzylpiperidin das 6-(4-Benzylpiperidinosulfonyl)-2,4-diaminochinazolin vom Smp. $> 300^{\circ}$.

2441959

Beispiel 8

In gleicher Weise wie im Beispiel 1 beschrieben erhält man durch Umsetzung von 12,9 g (0,035 Mol) 2,4-Diamino-6-chlor-sulfonylchinazolinsulfat und 20 g (0,2 Mol) 4-Methylpiperidin das 2,4-Diamino-6-(4-methylpiperidinösulfonyl)-chinazolin vom Smp. 250-251°.

Beispiel 9

12,9 g (0,035 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonylchinazolin - sulfat werden in einem Gemisch von 100 ml Wasser und 50 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 20,6 g (0,2 Mol) Thiomorpholin versetzt und dann 30 Minuten auf 80°C geheizt. Das in der Kälte ausgefallene Produkt wird mit wässriger Salzsäure in das Hydrochlorid des 2,4-Diamino-6-thiomorpholinosulfonyl-chinazolins überführt. Es schmilzt bei 316-318° (Zers.).

Beispiel 10

12,9 g (0,035 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonylchinazolin-sulfat werden in einem Gemisch von 100 ml Wasser und 50 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 26,4 g (0,2 Mol) 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin versetzt und dann 15 Minuten auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen fällt das 2,4-Diamino-6-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolino)-sulfonyl]-chinazolin aus, Smp. 272-273° nach Umkristallisieren aus Dimethylamid/Wasser; (Zers.).

509811/1148

Beispiel 11

6 g (0,02 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonylchinazolinhydrochlorid werden in 50 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 2 g (0,02 Mol) 2-Methylpiperidin und 5 ml Triäthylamin versetzt und dann 30 Minuten auf 80°C geheizt. Das Reaktionsgemisch wird zur Hälfte eingeeengt und mit 50 ml Wasser versetzt. Es fällt das 2,4-Diamino-6-(2-methylpiperidinosulfonyl)-chinazolin vom Smp. 268-270° aus, welches aus Aethanol-Wasser umkristallisiert wird, Smp. 282-283°

Beispiel 12

In gleicher Weise wie im Beispiel 11 beschrieben werden 6 g (0,02 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonyl-chinazolinhydrochlorid, 2,5 g (0,02 Mol) 3-Azabicyclo[3,2,2]-nonan und 5 ml Triäthylamin umgesetzt. Man erhält das 6-[3-(3-Azabicyclo[3,2,2]-nonanyl)-sulfonyl]-2,4-diaminochinazolin oder auch 6-(3,6-Aethano-hexahydroazepinosulfonyl-2,4-diaminochinazolin vom Smp. 291-292° (Zers.).

Beispiel 13

6 g (0,02 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonylchinazolinhydrochlorid werden in 50 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 1,9 g (0,02 Mol) 3,5-Dimethylpyrazol und 5 ml Triäthylamin versetzt und dann 30 Minuten auf 80°C geheizt. Nach dem Abkühlen werden 50 ml

Wasser zugegeben und das ausgefallene 2,4-Diamino-6-[1-(3,5-dimethyl)-pyrazol-sulfonyl]-chinazolin abgenutscht.

Nach Umkristallisieren aus Aethanol-Wasser schmilzt das Produkt bei 279-280° (Zers.).

Beispiel 14

6 g (0,02 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonylchinazolin-hydrochlorid werden in 50 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 1,4 g (0,02 Mol) Pyrazol und 5 ml Triäthylamin versetzt und dann 30 Minuten auf 80°C geheizt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt. Es fällt das 2,4-Diamino-6-(1-pyrazolsulfonyl)-chinazolin vom Smp. 290-292° (aus Aethanol/Wasser; Zers.) an.

Beispiel 15

6 g (0,02 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonylchinazolin-hydrochlorid werden in 50 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 2 g (0,02 Mol) 4-Hydroxypiperidin und 5 ml Triäthylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann 30 Minuten auf 80°C geheizt. Nach dem Abkühlen werden 50 ml Wasser zugegeben und das ausgefallene 2,4-Diamino-6-(4-hydroxypiperidinosulfonyl)-chinazolin abgenutscht.

Nach Umkristallisieren aus Aethanol-Wasser schmilzt das Produkt bei 250-251° (Zers.).

Beispiel 16

12,9 g (0,035 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorsulfonylchinazolin-sulfat werden in einem Gemisch von 100 ml Wasser und 50 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird bei Raumtemperatur mit 22,6 g (0,2 Mol) Heptamethylenimin versetzt und dann 15 Minuten auf dem Wasserbad auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird heiss filtriert, auf das halbe Volumen eingengt und abgekühlt. Das ausgefallene 2,4-Diamino-6-octahydroazocinosulfonyl-chinazolin schmilzt bei 263-265°C. Umkristallisieren aus Methanol-Wasser erhöht den Smp. auf 268-269°C.

Beispiel 17

5,3 g (0,02 Mol) 2-Amino-5-piperidinosulfonyl-benzonitril werden mit 2,0 g (0,011 Mol) Guanidincarbonat in 50 ml Diäthylenglykolmonomethyläther suspendiert. Die Suspension wird 90 Minuten auf 180°C geheizt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Aether verdünnt und das ausgefallene 2,4-Diamino-6-piperidinosulfonyl-chinazolin abgenutscht.

Nach Umkristallisieren aus Aethanol-Wasser schmilzt das Produkt bei 273-274° (Zers.).

Das als Ausgangsmaterial beschriebene 2-Amino-5-piperidinosulfonylbenzonitril wird wie folgt hergestellt:

15,2 g 5-Amino-2-chlorbenzonitril werden in 200 ml konz. Salzsäure suspendiert. Zu dieser Suspension wird bei 0°C eine Lösung von 7,6 g Natriumnitrit in 12 ml Wasser zuge- tropft. Nach 30 Minuten Rühren bei 0°C wird die Reaktions- lösung in 110 ml mit Schwefeldioxid gesättigten Eisessig, der noch 4 g Kupfer(II)-chlorid und 3 ml Tetrachlorkohlen- stoff enthält, gegeben.

Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das ausgefallene 2-Chlor-5-chlorsulfonylbenzo- nitril abgenutscht.

12 g 2-Chlor-5-chlorsulfonylbenzonitril werden in 50 ml Wasser und 50 ml Aethanol suspendiert und bei Raumtemperatur mit 25 ml Piperidin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten auf 80°C erhitzt und dann auf die Hälfte einge-engt. Nach dem Abkühlen fällt das 2-Chlor-5-piperidinosul- fonylbenzonitril aus.

5 g 2-Chlor-5-piperidinosulfonylbenzonitril werden zusammen mit 80 ml äthanolischem Ammoniak 3 Stunden im Bombenrohr auf 160°C geheizt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne einge- dampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Es fällt das 2-Amino-5-piperidinosulfonylbenzonitril an, das ohne weitere Reinigung für die vorbeschriebene Umsetzung verwendet werden kann.

Beispiel 18

35 g (0,1 Mol) 6-Chlorsulfonyl-2,4-diamino-8-methoxy-chinazolin-hydrochlorid werden in einem Gemisch von 600 ml Wasser und 300 ml Aethanol suspendiert. Die Suspension wird mit 47 g (0,55 Mol) Piperidin versetzt und dann 45 Minuten auf 80°C geheizt. Anschliessend wird heiss filtriert und das Filtrat auf die Hälfte eingeeengt. Nach dem Abkühlen fällt das 2,4-Diamino-8-methoxy-6-piperidino-sulfonyl-chinazolin aus.

Nach Umkristallisieren aus Aethanol schmilzt das Produkt bei 290°C (Zers.).

Das als Ausgangsstoff verwendete 6-Chlorsulfonyl-2,4-diamino-8-methoxychinazolin-hydrochlorid wird wie folgt hergestellt.

28,6 g 8-Methoxy-2,4,6-triaminochinazolin werden in 220 ml konz. Salzsäure suspendiert. Zu dieser Suspension wird bei 0°C eine Lösung von 8,5 g Natriumnitrit in 14 ml Wasser getropft. Nach 30 Minuten Rühren bei 0°C wird die Reaktionslösung in 120 ml mit Schwefeldioxid gesättigten Eisessig, der noch 4 g Kupfer(II)-chlorid und 3 ml Tetrachlorkohlenstoff enthält, gegeben.

Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das ausgefallene 6-Chlorsulfonyl-2,4-diamino-8-methoxychinazolinhydrochlorid abgenutscht und ohne Reinigung weiterverarbeitet.

Beispiel 19

In gleicher Weise wie im Beispiel 18 beschrieben erhält man durch Umsetzung von 40 g (0,12 Mol) 6-Chlorsulfonyl-2,4-diamino-8-methoxy-chinazolin-hydrochlorid und 68 g (0,8 Mol) Morpholin das 2,4-Diamino-8-methoxy-6-morpholinosulfonylchinazolin vom Smp. 310-312° (aus Methanol; Zers.).

Beispiel 20

Tabletten enthaltend 10 mg Wirkstoff können z.B. in folgender Zusammensetzung hergestellt werden:

Zusammensetzung

2,4-Diamino-6-piperidinosulfonyl-chinazolin	10,0 mg
Weizenstärke	29,5 mg
Milchzucker	50,0 mg
Kolloidale Kieselsäure	5,0 mg
Talk	5,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	<u>100,0 mg</u>
	=====

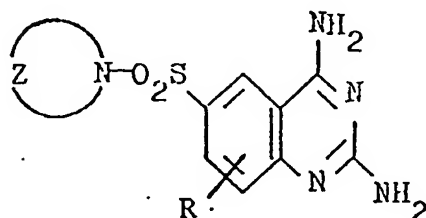
4.

2441959

DR. ERLEND DINNÉ
PATENTANWALT
28 BREMEN
UHLANDSTRASSE 25

Patentansprüche:

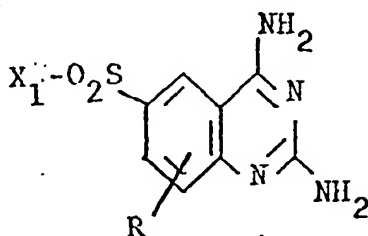
1. Verfahren zur Herstellung neuer 2,4-Diamino-6-Sulfamoyl-chinazoline der allgemeinen Formel



(I) ,

worin Z einen gegebenenfalls substituierten, gegebenenfalls durch bis zu zwei Heteroatome unterbrochenen Alkylen- oder einfach ungesättigten Alkenylenrest mit 4-7 Kettengliedern oder gegebenenfalls durch bis zu zwei Stickstoffatome unterbrochenen zweifach ungesättigten Alkenylenrest mit 4-6 Ketten-
gliedern bedeutet und R Alkyl, Trifluormethyl,
Alkoxy, Halogen oder Wasserstoff bedeutet, in freier Form
oder in Form ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeich-
net, dass man

a) ein 2,4-Diamino-6-sulfonyl-chinazolin der
allgemeinen Formel II



(II) ,

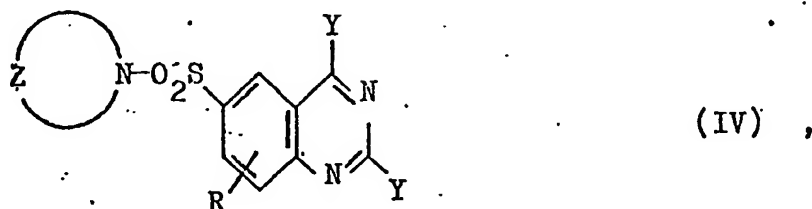
509811/1148

worin X_1 einen gegen eine sekundäre Aminogruppe austauschbaren Rest bedeutet, oder ein Säureadditionssalz davon mit einem Amin der allgemeinen Formel III



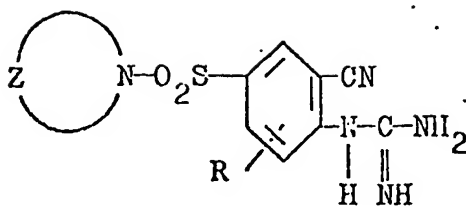
umsetzt, wobei R und Z die angegebenen Bedeutungen haben, oder

b) ein cyclisches Chinazolin-6-sulfonamid der allgemeinen Formel IV

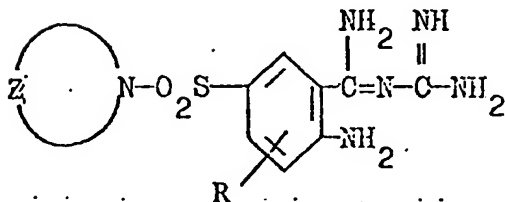


worin mindestens einer der Reste Y einen gegen die Aminogruppe austauschbaren Rest Y_1 und der andere gegebenenfalls die Aminogruppe bedeutet und Z und R die angegebenen Bedeutungen haben, mit Ammoniak oder einem seiner Salze oder einem Ammoniak-Donator umgesetzt oder

c) eine Verbindung der Formel V bzw. Va



(V)



(Va)

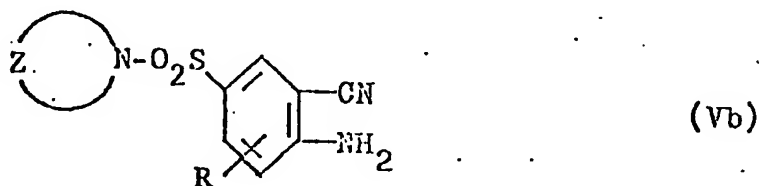
oder ein Tautomeres und/oder Säureadditionssalz davon cyclisiert, worin Z und R die angegebenen Bedeutungen haben und, wenn erwünscht, in erhaltenen Verbindungen im Rahmen der Definition der Endstoffe Substituenten einführt, umwandelt oder abspaltet und/oder ein erhaltenes Racematgemisch in die Racemate auftrennt und/oder ein erhaltenes Racemat in die optischen Antipoden aufspaltet und/oder ein erhaltenes Salz in die freie Base oder eine erhaltene freie Base in eines ihrer Salze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man von Ausgangsstoffen der Formeln II oder IV ausgeht, worin X_1 oder Y_1 eine mit einer anorganischen Säure veresterte Hydroxylgruppe bedeutet.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man von Ausgangsstoffen der Formeln II oder IV ausgeht, worin X_1 oder Y_1 eine mit einer Halogenwasserstoffsäure veresterte Hydroxylgruppe bedeutet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Verfahren auf irgendeiner Stufe abbricht oder von einer auf irgendeiner Stufe als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoffe unter den Reaktionsbedingungen bildet oder gegebenenfalls in Form eines Salzes und/oder Racemates oder optischen Antipoden verwendet.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass man von einem entsprechenden o-Aminobenzonitril der Formel Vb



oder einem Salz davon ausgeht, worin Z und R die angegebenen Bedeutungen haben, und dieses mit Guanidin oder einem seiner

BAD ORIGINAL

509811/1148

Säureadditionssalze oder einem geeigneten Formamidin oder einem seiner Säureadditionssalze umgesetzt und die intermediär gebildete Verbindung der Formel V bzw. Va cyclisiert.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen, worin Z einen S-unsubstituierten, durch ein Schwefelatom unterbrochenen Alkylen- oder einfach ungesättigten Alkenylenrest bedeutet, zu den entsprechenden Sulfoxiden oder Sulfonen oxidiert.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline, worin Z einen gegebenenfalls substituierten und/oder gegebenenfalls durch ein Heteroatom unterbrochenen Alkylenrest mit 4-7 Kettengliedern bedeutet und R Wasserstoff bedeutet, herstellt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,4-Diamino-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen Niederalkylen- oder einfach ungesättigten Niederalkenylenrest mit 4-7 Gliedern oder einen ggf. durch bis zu zwei Stickstoffatome unterbrochenen zweifach ungesättigten Niederalkenylenrest mit

4-6 Kettengliedern bedeutet, wobei die Reste Z auch durch Niederalkyl, durch gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl, an Kohlenstoffatomen durch Hydroxy, Halogen, und/oder Niederalkoxy, an zwei verschiedenen, _____ gesättigten Kohlenstoffatomen durch Methano oder Aethano, an zwei benachbarten ungesättigten Kohlenstoffatomen durch einen gegebenenfalls wie vorstehend für Phenylniederalkylreste angegeben substituierten 1,4-Buta-1,3-dienylenrest, an gesättigten Stickstoffatomen durch Hydroxyniederalkyl substituiert und/oder S-mono- oder S,S-dioxydiert sein können, und R Niederalkyl, Trifluormethyl, Niederalkoxy, Halogen oder Wasserstoff bedeutet, herstellt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen Niederalkylenrest mit 4-7 Kettengliedern bedeutet, der auch durch Niederalkyl oder durch gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl substituiert und/oder S-mono- oder S,S-dioxidiert sein

BAD ORIGINAL

509811/1148

kann, und R Wasserstoff bedeutet, herstellt.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen und/oder durch Hy- _____ droxy, Methyl und/oder gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy und/oder Chlor substituiertes Benzyl substituierten, und/oder an dem Schwefelatom gegebenenfalls S-mono- oder S,S-dioxydierten Niederalkylen- oder gegebenenfalls benzokondensierten, einfach ungesättigten Niederalkenylrest mit 4-6 Kettengliedern oder einen zweifach ungesättigten, gegebenenfalls durch Methyl substituierten, gegebenenfalls benzokondensierten Niederalkenylrest oder 1- oder 2-Aza- oder 1,4-Diazaniederalkenylrest mit 4 Kettengliedern bedeutet und R insbesondere 8-ständig ist und Niederalkoxy, Halogen oder Wasserstoff ist, herstellt.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazolin der Formel I, worin Z einen Rest der Formel $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ darstellt, worin X ein gegebenenfalls S-mono- oder S,S-dioxydiertes Schwefelatom, die Methylen-, Propylen- oder Äthylengruppe, eine direkte Bindung oder eine Gruppe der

Formel $-NR'$ -, $>N-CH_2Ar$ oder $>CH-CH_2Ar$ bedeutet, worin Ar gegebenenfalls chloriertes oder methyliertes Phenyl und R' Niederalkyl mit bis 4 C-Atomen ist, und R Wasserstoff ist, herstellt.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methyl oder Benzyl substituierten, gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen Niederalkylen- oder gegebenenfalls benzokondensierten Niederalkylenrest mit 4 bis 6 Kettengliedern oder einen gegebenenfalls durch Methyl substituierten zweifach ungesättigten Niederalkylen- oder 1-Azaniederalkylenrest mit 4 Kettengliedern bedeutet und R insbesondere 8-ständig ist und Wasserstoff, Methoxy oder Chlor bedeutet, herstellt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der allgemeinen Formel I, worin Z einen Rest der Formel $-CH_2CH_2-X'-CH_2CH_2-$ darstellt und X' die Methylimino-gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine direkte

Bindung oder die Aethylen-, β -Phenyläthyliden- oder Methylen-
gruppe bedeutet und R Wasserstoff bedeutet, herstellt.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, dass man das 2,4-Diamino-6-pyrroli-
dinosulfonyl-chinazolin herstellt.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, dass man das 2,4-Diamino-6-hexahy-
droazepinosulfonyl-chinazolin herstellt.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, dass man das 2,4-Diamino-6-thiomorpho-
linosulfonyl-chinazolin herstellt.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, da-
durch gekennzeichnet, dass man das 2,4-Diamino-6-morpholino-
sulfonyl-chinazolin herstellt.

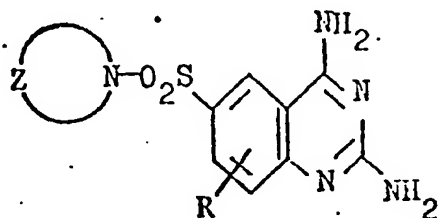
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, dass man das 2,4-Diamino-6-(4-methyl-
piperazinosulfonyl)-chinazolin herstellt.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, da-
durch gekennzeichnet, dass man das 2,4-Diamino-6-piperidino-
sulfonyl-chinazolin herstellt.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man das 6-(4-Benzylpiperidino-sulfonyl)-2,4-diamino-chinazolin herstellt.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-20, dadurch gekennzeichnet, dass man eine der in einem der Ansprüche 22-52 genannten Verbindungen herstellt.

22. 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der allgemeinen Formel



(I) ,

worin Z einen gegebenenfalls substituierten, gegebenenfalls durch bis zu zwei Heteroatome unterbrochenen Alkylen- oder einfach ungesättigten Alkenylenrest mit 4-7 Kettengliedern oder gegebenenfalls durch bis zu zwei Stickstoffatome unterbrochenen zweifach ungesättigten Alkenylenrest mit 4-6 Kettengliedern bedeutet und R Alkyl, Trifluormethyl oder vor allem Alkoxy, Halogen oder Wasserstoff bedeutet, in freier Form

oder in Form ihrer Säureadditionssalze.

23. 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline, worin Z einen gegebenenfalls substituierten und/oder gegebenenfalls durch ein Heteroatom unterbrochenen Alkylenrest mit 4-7 Kettengliedern bedeutet und R Wasserstoff bedeutet.

24. 2,4-Diamino-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen Niederalkylen- oder einfach ungesättigten Niederalkenylene- oder gegebenenfalls Kettengliedern oder einen/durch bis zu zwei Stickstoffatome unterbrochenen zweifach ungesättigten Niederalkenylene- mit 4-6 Kettengliedern bedeutet, wobei die Reste Z auch durch Niederalkyl, durch gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl, an Kohlenstoffatomen durch Hydroxy, Halogen, und/oder Niederalkoxy an zwei verschiedenen, gesättigten Kohlenstoffatomen durch Methano oder Aethano, an zwei benachbarten ungesättigten Kohlenstoffatomen durch einen gegebenenfalls wie vorstehend für Phenylniederalkylreste angegeben substituierten 1,4-Buta-1,3-dienylene- oder an gesättigten Stickstoffatomen durch

Hydroxyniederalkyl substituiert und/oder S-mono- oder S,S-dioxydiert sein können, und R Niederalkyl, Trifluormethyl, Niederalkoxy, Halogen oder Wasserstoff bedeutet.

25. 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen Niederalkylenrest mit 4-7 Kettenglieder bedeutet, der auch durch Niederalkyl oder durch gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl substituiert und/oder S-mono- oder S,S-dioxydiert sein kann, und R Wasserstoff bedeutet.

26. 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der Formel 1, worin Z einen gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen und/oder durch Hydroxy, Methyl und/oder _____, gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy und/oder Chlor substituiertes Benzyl substituierten und/oder an dem Schwefelatom gegebenenfalls S-mono- oder S,S-dioxydierten Niederalkylen- oder gegebenenfalls benzokondensierten, einfach ungesättigten Niederalkylenrest mit 4-6 Kettengliedern oder einen zweifach ungesättigten, gegebenenfalls durch Methyl substituierten, gegebenenfalls benzokondensierten Niederalkylenrest oder 1- oder 2-Aza- oder 1,4-Diaza-

niederalkenylenrest mit 4 Kettengliedern bedeutet und R insbesondere 8-ständig ist und Niederalkoxy, Halogen oder Wasserstoff ist.

27. 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen Rest der Formel $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ darstellt, worin X ein gegebenenfalls S-mono- oder S,S-dioxidiertes Schwefelatom, die Methylen-, Propylen- oder Äthylengruppe, eine direkte Bindung oder eine Gruppe der Formel $-\text{NR}'-$, $\text{>N-CH}_2\text{Ar}$ oder $\text{>CH-CH}_2\text{Ar}$ bedeutet, worin Ar gegebenenfalls chloriertes oder methyliertes Phenyl und R' Niederalkyl mit bis 4 C-Atomen ist und R Wasserstoff ist.

28. 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der Formel I, worin Z einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Methyl oder Benzyl substituierten, gegebenenfalls durch einen Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenen Niederalkylen- oder gegebenenfalls benzokondensierten Niederalkenylenrest mit 4 bis 6 Kettengliedern oder einen gegebenenfalls durch Methyl substituierten zweifach ungesättigten Niederalkenylen- oder 1-Azaniederalkenylenrest mit 4 Kettengliedern bedeutet und R insbesondere 8-ständig ist und Wasserstoff, Methoxy

509811/1148

ORIGINAL INSPECTED

oder Chlor bedeutet.

29. 2,4-Diamino-6-sulfamoyl-chinazoline der allgemeinen Formel I, worin Z einen Rest der Formel $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{X}'-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ darstellt und X' die Methyliminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine direkte Bindung oder die Äthylen-, β -Phenyläthyliden- oder Methylengruppe bedeutet und R Wasserstoff bedeutet, herstellt.

30. 2,4-Diamino-6-pyrrolidinosulfonyl-chinazolin.

31. 2,4-Diamino-6-hexahydroazepinosulfonyl-chinazolin.

32. 2,4-Diamino-6-thiomorpholinosulfonyl-chinazolin.

33. 2,4-Diamino-6-morpholinosulfonyl-chinazolin.

34. 2,4-Diamino-6-(4-methylpiperazinosulfonyl)-chinazolin.

35. 2,4-Diamino-6-piperidinosulfonyl-chinazolin.

36. 6-(4-Benzylpiperidinosulfonyl)-2,4-diamino-chinazolin.

37. 2,4-Diamino-6-(2-methylpiperidinosulfonyl)-chinazolin.

COPY

500011/1140

38. 2,4-Diamino-6-(4-methylpiperidinosulfonyl)-chinazolin.

39. 2,4-Diamino-6-(4-hydroxypiperidinosulfonyl)-chinazolin.

40. 6-(3,6-Aethano-hexahydroazepinosulfonyl)-2,4-diaminochinazolin.

41. 2,4-Diamino-6-(1-pyrazolsulfonyl)-chinazolin.

42. 2,4-Diamino-6-[1-(3,5-dimethyl)-pyrazol-sulfonyl]-chinazolin.

43. 2,4-Diamino-6-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolyl-sulfonyl)-chinazolin.

44. Eine der in einem der Ansprüche 22-43 genannten Verbindungen in Form des Racemates.

45. Eine der in einem der Ansprüche 23, 25, 27, 29 und 30-36 genannten Verbindungen in Form des Racemates.

46. Eine der in einem der Ansprüche 22-43 genannten Verbindungen in Form eines optischen Antipoden.

47. Eine der in einem der Ansprüche 23, 25, 27, 29 und 30-36 genannten Verbindungen in Form eines optischen

Antipoden.

48. Eine der in einem der Ansprüche 22-46 genannten Verbindungen in Form eines Säureadditionssalzes.

49. Eine der in einem der Ansprüche 23, 25, 27, 29, 30-36, 45 und 47 genannten Verbindungen in Form eines Säureadditionssalzes.

50. Eine der in einem der Ansprüche 22-46 genannten Verbindungen in Form eines therapeutisch verwendbaren Säureadditionssalzes.

51. Eine der in einem der Ansprüche 23, 25, 27, 29, 30-36, 45 und 47 genannten Verbindungen in Form eines therapeutisch verwendbaren Säureadditionssalzes.

52. Eine der in einem der Ansprüche 22-46 genannten Verbindungen in Form der freien Base.

53. Eine der in einem der Ansprüche 23, 25, 27, 29, 30-36, 45 und 47 genannten Verbindungen in Form der freien Base.

54. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine der in einem der Ansprüche 22-46, 50 und 52 genannten Verbindungen

zusammen mit einem pharmazeutischen Trägermaterial.

55. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine der in einem der Ansprüche 23,25,27,29,30-36,45,47,51 und 53 genannten Verbindungen zusammen mit einem pharmazeutischen Trägermaterial.